

## C 4 Modificerende factoren: diabetes, roken en stress

H. de Bruyn

U. van der Velden

### 1. Inleiding

Parodontitis is een multifactoriële aandoening waarvan wordt verondersteld dat deze start als een door plaque veroorzaakte gingivitis. Epidemiologisch gezien is er een duidelijke relatie tussen de mate van mondhygiëne en de ernst van de parodontitis. Er is echter een aanzienlijke variatie in de populatie. Er zijn mensen die vatbaar zijn voor parodontitis en al op jeugdige leeftijd ernstige parodontitis kunnen ontwikkelen. Daar tegen over zijn er mensen die zeer resistent zijn. Deze verschillen zijn gedeeltelijk toe te schrijven aan de hoeveelheid plaque en de aanwezigheid van paropathogene bacteriën daarin, de mate waarin iemand tandsteen vormt en de effectiviteit van de immuunrespons. Daarnaast spelen andere ziekten en levensstijl factoren een belangrijke rol bij het ontstaan en progressie van parodontitis. De belangrijkste zijn: diabetes, roken en stress (zie ook elders in dit boek, onder andere het hoofdstuk Parodontitis in relatie tot algemene gezondheid).

### 2 Diabetes

Diabetes is het gevolg van een verminderde productie van insuline (type 1) of door resistentie tegen het effect van insuline (type 2). Beide leiden tot hoge bloed glucose waarden in het bloed (hyperglykemie). Bij type 1 is de oorzaak gelegen in de afbraak van de insuline producerende  $\beta$  cellen van de pancreas. In het geval van type 2 kunnen de receptoren op cellen die normaal op insuline reageren niet langer gestimuleerd worden waardoor er minder of geen glucose meer uit het bloed kan worden opgenomen. De mate waarin het lukt om de bloed glucose waarden op het normale niveau te houden is voornamelijk bepalend in welke mate de bekende complicaties van diabetes zullen optreden.

Epidemiologisch onderzoek laat zien dat er een duidelijke relatie is tussen diabetes en de parodontale conditie (Grossi et al., 1994, Bridges et al., 1996, Tervonen & Karjalainen, 1997). Een grote recente case-control studie (Lalla et al., 2004) liet zien dat diabetes 50% meer parodontale botafbraak vertonen dan gezonde controles. Bovendien bleek dat hoe langer mensen aan diabetes geleden hadden des te slechter de parodontale conditie ten opzichte van de controles. Diabetes gerelateerde parodontale aandoeningen bij kinderen en jongvolwassenen betreffen niet alleen meer gingivitis maar ook meer parodontitis (Lalla et al., 2007a). Prospectief onderzoek toonde aan dat de HbA1c waarden verhoogd zijn gedurende 2 jaar voorafgaande aan de parodontale afbraak (Lalla et al., 2007b). Hiermee is aangetoond dat diabetes een echte risicofactor is voor parodontitis in de strikte zin des woords. Diabetes leidt niet alleen tot meer parodontitis maar de ontstane parodontitis kan mogelijk ook leiden tot een slechtere metabole controle (Taylor, 2001). Het blijkt ook dat de mate van glucose intolerantie, dit betekent dat de bloed glucose waarden aan sterke schommelingen onderhevig zijn, ook is gecorreleerd met de ernst van de parodontitis (Saito et al., 2004). Wel is het zo dat goed gereguleerde diabetes patiënten net zo goed reageren op parodontale behandeling als niet diabetici (Christgau et al., 1998, Westfelt et al., 1996).

#### 2.1. Diabetes en afweer

Diabetes heeft verstrekende gevolgen op de afweer; zowel op de leukocyten, de cytokines die zij produceren als het bindweefsel. Bij ongereguleerde diabetes is zowel de functie, als de

chemotaxis van de polymorfonucleaire leukocyten (PMN) verminderd (Marhoffer et al., 1992, Ueta et al., 1993) en komen in de crevculaire vloeistof verhoogde hoeveelheden voor van lysosomale enzymen zoals elastase, collagenase en  $\beta$ -glucuronidase (Piwowar et al., 2000, Salvi et al., 1997).

Chronische hyperglykemie resulteert in niet enzymatische glycosylering van vele eiwitten. Door een verdere chemische reactie kunnen kruisverbindingen ontstaan tussen twee geglyceerde eiwitten en ontstaan cross-links, ook wel “advanced glycosylation end products” (AGEs) genoemd. Verhoogde binding van AGEs aan monocyten en macrofagen leiden tot een fenotype waarbij verhoogde hoeveelheden IL-1 $\beta$ , PGE<sub>2</sub> en TNF- $\alpha$  worden uitgescheiden (Brownlee 1994). Accumulatie van AGEs in de weefsels leidt o.a. tot een verdikking van de capillaire membraan waardoor zuurstof moeilijker kan diffunderen, afvalstoffen moeilijker verwijderd kunnen worden, PMN migratie en diffusie van antilichamen minder worden (Ulrich & Cerami, 2001). Bovendien kan binding van AGEs aan endotheelcellen coagulatie veroorzaken met als gevolg vasoconstrictie en microthrombus vorming en dus minder doorbloeding (Esposito et al., 1992).

## **2.2. Parodontale behandeling**

Het effect van parodontale behandeling lijkt bij goed gereguleerde diabetes patiënten identiek te zijn aan die van niet diabetes patiënten. Op de korte termijn treedt er een vergelijkbare pocketreductie en verandering in subgingivale flora op (Christgau et al., 1998). Ook op lange termijn, 5 jaar na behandeling, blijkt bij goed gereguleerde diabetici het bereikte behandelresultaat van initiële- en chirurgische behandeling gehandhaafd te blijven (Westfelt et al., 1996).

## **3. Roken**

Vele epidemiologische studies hebben aangetoond dat rokers een slechtere parodontale conditie hebben dan niet rokers (Ismail et al., 1983; Martinez-Canut et al., 1995; Axelsson et al., 1998; Albandar 2000; Bergström et al., 2000). Het risico op parodontitis loopt van 3,2 maal bij lichte rokers tot 7,3 maal meer bij zware rokers (Grossi et al., 1995). Prospectief longitudinaal onderzoek bevestigt dat roken een significante risicofactor is voor parodontaal botverlies (Bergström et al., 2000), voor aanhechtingsverlies (Beck et al., 1997) en tandverlies (Chen et al., 2001). Ook lijkt er een lokaal effect te zijn aangezien bij de linguale pockets van de incisieven en premolaren van de bovenkaak het verschil tussen rokers en niet-rokers het meest uitgesproken is (Van der Weijden et al., 2001). Bij matig roken daarentegen, arbitrair vastgesteld op minder dan tien sigaretten per dag, blijkt het effect op het parodontium mee te vallen en is er geen verschil met de populatie niet-rokers meetbaar (Norderyd & Hugoson, 1998; Martinez-Canut et al., 1995).

Klinisch gezien vertonen rokers minder duidelijke symptomen van ontsteking dan niet rokers (Feldman et al., 1987). Experimentele gingivitis studies hebben laten zien dat rokers minder snel gingivitis ontwikkelen dan niet rokers (Bergström & Preber, 1986; Lie et al., 1998).

De klinische kenmerken van met roken geassocieerde parodontitis zijn (Haber, 1994):

- fibrotische gingiva;
- gingivale roodheid of oedeem beantwoordt niet aan de typische tekenen van plaquegerelateerde ontsteking (weinig roodheid en zwelling);
- proportioneel diepere pockets linguaal en palatinaal van de frontelementen, voornamelijk in de bovenkaak;
- gingivale recessies ter hoogte van de anterieure zones;
- geen duidelijk verband tussen de parodontale status (pocketdiepte – bloeding na sonderen – botverlies) en plaque- of tandsteenscores.

Ook in de nazorgfase wordt de bloeding als belangrijke evaluatieparameter gehanteerd. Vooral bij rokers is er een kans dat door de minder uitgesproken roodheid bij ontsteking en de verminderde bloedingsneiging het resultaat na de behandeling onjuist wordt ingeschat (afb. 1).

Afb. 1 Typisch klinisch beeld van een 40-jarige patiënte met rokersgeassocieerde parodontitis. Er zijn nicotineverkleuringen, recessies op tanden, de kroonranden komen supragingivaal te liggen, tand 21 is mobiel graad 2. De gezonde lichtroze kleur van de fibreuze gingiva maskeert de onderliggende parodontale afbraak en kan tot late diagnose leiden.

### **3.1 Effect van roken op de bacteriële flora.**

In de meeste epidemiologische studies is aangetoond dat rokers meer plaque hebben dan niet-rokers. Dit verschil wordt veroorzaakt door een slechtere mondhygiëne en niet doordat de plaque sneller aangroeit (Bergström & Preber 1986; Lie et al., 1998). Er is verschil van mening over de samenstelling van de subgingivale bacteriële flora. Sommige auteurs vinden bij rokers een hogere prevalentie van paropathogenen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* (Zambon et al., 1996) en *Prevotella intermedia*, *Micromonas micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* (van Winkelhoff et al. 2001). Andere auteurs vonden geen verschillen tussen rokers en niet rokers (Preber et al., 1992; Darbey et al., 2000; van der Velden et al., 2003)

### **3.2 Effect van roken op de afweer**

Roken heeft nadelige effecten op de immuunrespons en ontstekingsreactie. Zoals eerder vermeld kan roken de klinische verschijnselen van ontsteking reduceren. De verminderde bloeding wordt veroorzaakt doordat er minder bloedvaten aanwezig zijn in de ontstoken gebieden (Rezavandi et al., 2002). Dit heeft tevens tot gevolg dat er minder zuurstof naar de weefsels gaat en misschien ook minder makkelijk afvalproducten kunnen worden afgevoerd.

Rokers vertonen een leukocytose d.w.z. er zijn meer leukocyten in de bloedbaan dan normaal. Het roken leidt er namelijk toe dat de endotheelcellen in verhoogde mate adhesiemoleculen tot expressie brengen, zoals E-selectine dat belangrijk is voor het rollen van de leukocyten en ICAM-1 (intercellulair adhesie molecuul-1) dat belangrijk is voor de leukocyt-endotheel adhesie en de daarna volgende transmigratie. Door het loskomen van het molecuul van de endotheelwand hebben rokers een verhoogde spiegel van de oplosbare vorm, sICAM-1, dat zich kan binden aan de integrinen van de leukocyten waardoor de hechting van de leukocyten aan de endotheelcellen minder makkelijk tot stand komt (Koundouros et al., 1996). Er is een verminderde migratie van de PMN's in de richting van de pocket en deze lijken een gereduceerd vermogen te hebben tot fagocytose (Kenney et al, 1977). Daarnaast worden er bij parodontitis patiënten die roken lagere serum niveau's gevonden van met name IgG2 (Quinn et al., 1998; Graswinkel et al., 2004), immunoglobulines die bovendien weinig bescherming zouden bieden (Gemmell et al., 2002).

### **3.3 Roken en behandeling van parodontitis**

#### **Initiële behandeling**

De meeste klinische studies die het effect van parodontale behandeling bij rokers en niet-rokers hebben vergeleken, zijn relatief kortetermijnstudies van één tot zes maanden. Klinisch gezien zijn er weinig significante verschillen tussen rokers en niet rokers zijn voor wat betreft

het resultaat na initiële behandeling (Preber & Bergström, 1985; 1986). Bij patiënten met een ernstige gegeneraliseerde EOP werd wel gevonden dat rokers minder verbeteren na initiële behandeling dan niet-rokers (Darby et al., 2005). De schaarse langetermijnstudies tonen aan dat rokers echter meer kans hebben op verder botverlies één jaar na de behandeling dan niet-rokers (Meinberg et al., 2001). In een retrospectief onderzoek twee jaar na behandeling (Van der Velden et al., 2003) bleek dat initiële pockets van 4-7 mm zowel bij rokers als bij niet-rokers significante klinische verbetering toonden van bloedingsneiging, sondeerdiepte en aanhechtingswinst. Ondanks driemaandelijkse professionele parodontale nazorg, bleek uit de bacteriële kweken dat bij rokers enkel *P. gingivalis* significant werd onderdrukt, maar *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*, *M. micros* detecteerbaar bleven. Dit kan een verklaring geven voor het soms ontgoochelende behandelresultaat bij rokers. Een minder goede behandelresultaat op de lange termijn werd treffend aangetoond in furcatiegebieden één tot zes jaar na initiële behandeling, al dan niet aangevuld met chirurgische nabehandeling (Ah et al., 1994). Een recent systematisch literatuuroverzicht concludeerde echter voorzichtig dat roken een risicofactor is die de genezing niet verhindert dan wel compromitteert (Labriola et al., 2005).

### **Chirurgische behandeling**

Een aantal studies toont aan dat chirurgische therapie bij rokers minder pocketreductie en aanhechtingswinst geeft dan bij niet-rokers (Preber & Bergström, 1990; Boström et al., 1998). Ook geleide weefselregeneratie is bij rokers minder efficiënt (Cortellini et al., 1996; Trombelli et al., 1997) en meer dan 90 procent van de refractaire parodontitis wordt aangetroffen bij rokers (Magnusson & Walker, 1996).

## **3.4 Roken en implantaatbehandeling**

Roken is één van de belangrijke oorzaken van implantaatverlies. In de bovenkaak werd met een tweefasen implantaatprocedure 9 % initieel verlies beschreven bij rokers versus 2 % bij niet-rokers. Een op de drie rokers bleek implantaten te verliezen, waar dit bij de niet-rokers slechts één op 25 betrof (De Bruyn en Collaert, 1994). Een studie die tot acht jaar implantaatoverleving heeft bestudeerd maakt gewag van een absoluut implantaatverlies van 18 % in de maxilla en 5 % in de mandibula (Bain & Moy, 1993). Het zijn vooral korte implantaten die bij rokers gevoeliger zijn voor verlies (Wallace, 2000). Stoppen met roken één week voor de chirurgie tot acht weken na het plaatsen van de implantaten reduceert de kans op implantaatverlies (Bain, 1996). Daarnaast werden bij rokers meer peri-implantaire problemen beschreven zoals diepere pockets, meer ontsteking, meer postoperatieve problemen met de wondgenezing en meer botverlies (Haas et al., 1996).

### **3.3.4 Stoppen met roken**

De meeste patiënten weten dat roken slecht is voor de algemene gezondheid maar zijn zich niet bewust van de gevolgen voor het parodontium. De tandarts moet uit de anamnese voldoende informatie halen betreffende de rookgeschiedenis van de patiënt omdat dit een indicatie geeft van het risicoprofiel. De patiënt moet geïnformeerd worden over het oorzakelijke verband tussen roken en parodontitis en bewust gemaakt worden van het positieve effect van stoppen met roken op het behandelingsresultaat. Vaak is de dreiging van tandeloosheid een belangrijk extra argument dat de patiënt kan aanzetten tot het stoppen met roken. Niet-chirurgische therapie in combinatie met actief begeleide rookstop leidde 1 jaar na behandeling tot meer pocketreductie bij de patiënten die het roken konden laten, in vergelijking met de patiënten die stoppen met roken afwezen of niet volhielden (Preshaw et al., 2005). Dezelfde studie gaf ook aan dat stoppen met roken niet eenvoudig is, ondanks strikte begeleiding. Slechts 20 procent van de patiënten hield het niet roken consequent vol.

## 4 Psychische stress

### 4.1 Parodontale effecten

Met name wanneer psychische stress gedurende langere tijd aanwezig is, kan deze resulteren in een verminderde afweer. Een relatie tussen psychische stress en parodontale aandoeningen is al lang geleden gelegd; voornamelijk met betrekking tot necrotiserende gingivitis/parodontitis. Al in het begin van de vijftiger jaren van de vorige eeuw werd beschreven, dat ernstige gevallen van acute necrotiserende ulcererende gingivitis (ANUG) vooraf werden gegaan door perioden van angst en ongerustheid als het gevolg van afhankelijkheid en seksuele behoefte (Moulton et al., 1952). Een verhoogd optreden van ANUG werd ook gevonden bij nieuwe rekruten in het leger die een stress volle periode in hun leven ingaan (Pindborg 1951). Ook bleek er bij universitaire studenten een correlatie te zijn tussen examenperioden en het optreden van ANUG (Giddon et al., 1963). Latere studies hebben de initiële bevindingen over de relatie tussen ANUG en stress bevestigd (Monteiro da Silva et al., 1995).

Green et al. (1986) toonden als eerste een relatie aan tussen stress als gevolg van traumatische “life events” (belangrijke gebeurtenissen in het leven) en de ernst van parodontitis. Dit verband werd in latere studies bevestigd (Croucher et al., 1997, Hugoson et al., 2002). Vervolgens is een slechtere parodontale conditie gerelateerd gebleken aan hoge werkdruk en slechte huwelijksrelatie (Marcenes & Sheiham, 1992), financiële problemen en depressie (Genco et al., 1999, Solis et al., 2004) en passief aanpassingsgedrag (Wimmer et al., 2002; Ng et al., 2006). Stress leidt er overigens al gauw toe dat de mondhygiëne verslechtert en de neiging om te roken toeneemt (Boyapati & Wang, 2007).

### 4.2 Pathofysiologie van stress

Chronische psychische stress kan resulteren in een deregulatie van het immuunsysteem voornamelijk via de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as; Eng: Hypothalamus-Pituitary-Adrenals-Axis). De HPA-as wordt gereguleerd en gecontroleerd door hypothalamus neuronen die door productie van het corticotropine vrijmakend hormoon, de hypofyse stimuleert tot de productie van corticotropine. Dit stimuleert op zijn beurt de bijnierschors tot de productie en uitscheiding van glucocorticoiden (cortisol). Cortisol onderdrukt het immuunsysteem op vele manieren. Het reduceert het aantal circulerende lymfocyten en monocytten en remt de accumulatie van macrofagen en PMN's ter plaatse van de ontsteking. Bovendien remt cortisol de productie van cytokines en immunoglobulines (Peruzzo et al. 2007).

Aan de ene kant is de de HPA-as belangrijk door het vermogen om immuuncellen naar ontstoken weefsels te rekruteren en ook de Th-1/Th-2 balans te verschuiven in de richting van een meer Th-2 respons (Breivik et al., 1996). Aan de andere kant kan door ontsteking met de daarbij behorende cytokinen en ontstekingsmediatoren de HPA-as geactiveerd worden, met een verhoging van circulerend cortisol als gevolg. Als de ontsteking maar lang genoeg duurt zou dit kunnen bijdragen bij het ontstaan en progressie van parodontitis (LeResche & Dworkin, 2002). Recent onderzoek toonde aan dat inderdaad het cortisol niveau zowel in het bloed (Hilgert et al., 2006) als in het speeksel (Rosania et al., 2009) gerelateerd is met de ernst van parodontitis.

### 4.3 Stress en wondgenezing

Voor een goed resultaat van parodontale behandeling is een optimale mondhygiëne een conditio sine qua non. Echter stress lijkt de wondgenezing negatief te beïnvloeden, vermoedelijk omdat de mondhygiëne te wensen over laat en er een verhoogde neiging tot roken is.

## Literatuur

Ah MK, Johnson GK, Kaldahl WB, Patil KD, Kalkwarf KL. The effect of smoking on the response to periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 1994;21:91-7.

Albandar JM, Streckfus CF, Adesanya MR, Winn DM. Cigar, pipe, and cigarette smoking as risk factors for periodontal disease and tooth loss. *J Periodontol*. 2000;71:1874-81.

Axelsson P, Paulander J, Lindhe J. Relationship between smoking and dental status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-old individuals. *J Clin Periodontol*. 1998;25:297-305.

Bain CA. Smoking and implant failure--benefits of a smoking cessation protocol. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996;11:756-9.

Bain CA, Moy PK. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1993;8:609-15.

Beck JD, Cusmano L, Green-Helms W, Koch GG, Offenbacher S. A 5-year study of attachment loss in community-dwelling older adults: incidence density. *J Periodontol Res*. 1997;32:506-15.

Bergström J, Eliasson S, Dock J. Exposure to tobacco smoking and periodontal health. *J Clin Periodontol*. 2000;27:61-8.

Bergström J, Preber H. The influence of cigarette smoking on the development of experimental gingivitis. *J Periodontol Res*. 1986;21:668-76.

Boström L, Linder LE, Bergström J. Influence of smoking on the outcome of periodontal surgery. A 5-year follow-up. *J Clin Periodontol*. 1998;25:194-201.

Boyapati L, Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontol 2000*. 2007;44:195-210.

Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *Eur J Oral Sci*. 1996;104( Pt 1):327-34.

Bridges RB, Anderson JW, Saxe SR, Gregory K, Bridges SR. Periodontal status of diabetic and non-diabetic men: effects of smoking, glycemic control, and socioeconomic factors. *J Periodontol*. 1996;67:1185-92.

Brownlee M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes*. 1994;43:836-41.

Bruyn H de, Collaert B. The effect of smoking on early implant failure. *Clin Oral Implants Res*. 1994;5:260-4.

Chen X, Wolff L, Aepli D, Guo Z, Luan W, Baelum V, Fejeskov O. Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study. *J Clin Periodontol*. 2001;28:331-9.

Christgau M, Palitzsch KD, Schmalz G, Kreiner U, Frenzel S. Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results. *J Clin Periodontol*. 1998;25:112-24.

Cortellini P, Pini Prato GP, Tonetti MS. Long-term stability of clinical attachment following guided tissue regeneration and conventional therapy. *J Clin Periodontol*. 1996;23:106-11.



Croucher R, Marcenes WS, Torres MC, Hughes F, Sheiham A. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. *J Clin Periodontol*. 1997;24:39-43.

Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and early-onset periodontitis patients by polymerase chain reaction. *J Clin Periodontol*. 2000;27:417-24.

Darby IB, Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF. Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients. *J Clin Periodontol*. 2005;32:200-6.

Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med*. 1989 1;170:1387-407.

Ismail AI, Burt BA, Eklund SA. Epidemiologic patterns of smoking and periodontal disease in the United States. *J Am Dent Assoc*. 1983;106:617-21.

Feldman RS, Alman JE, Chauncey HH. Periodontal disease indexes and tobacco smoking in healthy aging men. *Gerodontology*. 1987;3:43-6.

Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ. Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13:17-34.

Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol*. 1999;70:711-23.

Giddon DB, Goldhaber p, Dunning JM. Prevalence of reported cases of acute necrotizing ulcerative gingivitis in a university population. *J Periodontol*. 1963;34:366-370.

Graswinckel JE, van der Velden U, van Winkelhoff AJ, Hoek FJ, Loos BG. Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls. *J Clin Periodontol*. 2004;31:562-8.

Green LW, Tryon WW, Marks B, Huryn J. Periodontal disease as a function of life events stress. *J Human Stress*. 1986;12:32-6.

Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, Zambon JJ, Hausmann E. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol*. 1995;66:23-9.

Haas R, Haimböck W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent*. 1996;76:592-6.

Haber J. Smoking is a major risk factor for periodontitis. *Curr Opin Periodontol*. 1994;12-8.

Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res*. 2006;85:324-8.

Hugoson A, Ljungquist B, Breivik T. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age. *J Clin Periodontol*. 2002;29:247-53.

- Ismail AI, Burt BA, Eklund SA. Epidemiologic patterns of smoking and periodontal disease in the United States. *J Am Dent Assoc.* 1983;106:617-21.
- Kenney EB, Kraal JH, Saxe SR, Jones J. The effect of cigarette smoke on human oral polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res.* 1977;12:227-34.
- Koundouros E, Odell E, Coward P, Wilson R, Palmer RM. Soluble adhesion molecules in serum of smokers and non-smokers, with and without periodontitis. *J Periodontal Res.* 1996;31:596-9.
- Labriola A, Needleman I, Moles DR. Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2005;37:124-37.
- Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS, Lamster IB. Diabetes mellitus promotes periodontal destruction in children. *J Clin Periodontol.* 2007a;34:294-8.
- Lalla E, Cheng B, Lal S, Kaplan S, Softness B, Greenberg E, Goland RS, Lamster IB. Diabetes-related parameters and periodontal conditions in children. *J Periodontal Res.* 2007b;42:345-9.
- Lalla E, Park DB, Papapanou PN, Lamster IB. Oral disease burden in Northern Manhattan patients with diabetes mellitus. *Am J Public Health.* 2004;94:755-8.
- LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontol 2000.* 2002;30:91-103.
- Lie MA, van der Weijden GA, Timmerman MF, Loos BG, van Steenberghe TJ, van der Velden U. Oral microbiota in smokers and non-smokers in natural and experimentally-induced gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1998;25:677-86.
- Magnusson I, Walker CB. Refractory periodontitis or recurrence of disease. *J Clin Periodontol.* 1996;23(Pt 2):289-92.
- Marcenes WS, Sheiham A. The relationship between work stress and oral health status. *Soc Sci Med.* 1992;35:1511-20.
- Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care.* 1992;15:256-60.
- Martinez-Canut P, Lorca A, Magán R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol.* 1995;22:743-9.
- Meinberg TA, Canarsky-Handley AM, McClenahan AK, Poulsen DD, Marx DB, Reinhardt RA. Outcomes associated with supportive periodontal therapy in smokers and nonsmokers. *J Dent Hyg.* 2001;75:15-9.
- Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1996;23:789-94.
- Moulton R, Ewen S, Thieman W. Emotional factors in periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1952;5:833-60.
- Müller HP, Stadermann S, Heinecke A. Longitudinal association between plaque and gingival bleeding in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol.* 2002;29:287-94.
- Ng SKS, Leung WK. Oral health-related quality of life and periodontal status. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2006;34:114-22.



Norderyd O, Hugoson A. Risk of severe periodontal disease in a Swedish adult population. A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 1998;25:1022-8.

Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, Nociti FH Jr. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol*. 2007;78:1491-504.

Pindborg JJ. Influence of service in armed forces on incidence of gingivitis. *J Am Dent Assoc*. 1951;42:517-22.

Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Concentration of leukocyte elastase in plasma and polymorphonuclear neutrophil extracts in type 2 diabetes. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:1257-61.

Preber H, Bergström J. Occurrence of gingival bleeding in smoker and non-smoker patients. *Acta Odontol Scand*. 1985;43:315-20.

Preber H, Bergström J. The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers. *J Clin Periodontol*. 1986;13:319-23.

Preber H, Bergström J. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following surgical therapy. *J Clin Periodontol*. 1990;17:324-8.

Preber H, Bergström J, Linder LE. Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients. *J Clin Periodontol*. 1992;19(Pt 1):667-71.

Preshaw PM, Heasman L, Stacey F, Steen N, McCracken GI, Heasman PA. The effect of quitting smoking on chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2005;32:869-79.

Quinn SM, Zhang JB, Gunsolley JC, Schenkein HA, Tew JG. The influence of smoking and race on adult periodontitis and serum IgG2 levels. *J Periodontol*. 1998;69:171-7.

Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania DA. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *J Periodontol*. 2009;80:260-6.

Rezavandi K, Palmer RM, Odell EW, Scott DA, Wilson RF. Expression of ICAM-1 and E-selectin in gingival tissues of smokers and non-smokers with periodontitis. *J Oral Pathol Med*. 2002;31:59-64.

Saito T, Shimazaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Iida M, Koga T. The severity of periodontal disease is associated with the development of glucose intolerance in non-diabetics: the Hisayama study. *J Dent Res*. 2004;83:485-90.

Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Periodontol*. 1997;68:127-35.

Solis AC, Lotufo RF, Pannuti CM, Brunheiro EC, Marques AH, Lotufo-Neto F. Association of periodontal disease to anxiety and depression symptoms, and psychosocial stress factors. *J Clin Periodontol*. 2004;31:633-8.

Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1085-93.

Tervonen T, Karjalainen K. Periodontal disease related to diabetic status. A pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes. *J Clin Periodontol*. 1997;24:505-10.

Trombelli L, Kim CK, Zimmerman GJ, Wikesjö UM. Retrospective analysis of factors related to clinical outcome of guided tissue regeneration procedures in intrabony defects. *J Clin Periodontol*. 1997;24:366-71.

Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. *J Oral Pathol Med*. 1993;22:168-74.

Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:1-21.

Velden U van der, Varoufaki A, Hutter JW, Xu L, Timmerman MF, Winkelhoff AJ van, Loos BG. Effect of smoking and periodontal treatment on the subgingival microflora. *J Clin Periodontol*. 2003;30:603-10.

Wallace RH. The relationship between cigarette smoking and dental implant failure. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2000;8:103-6.

Westfelt E, Rylander H, Blohmé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol*. 1996;23:92-100.

Weijden GA van der, de Slegte C, Timmerman MF, Velden U. van der Periodontitis in smokers and non-smokers: intra-oral distribution of pockets. *J Clin Periodontol*. 2001;28:955-60.

Wimmer G, Janda M, Wieselmann-Penkner K, Jakse N, Polansky R, Pertl C. Coping with stress: its influence on periodontal disease. *J Periodontol*. 2002;73:1343-51.

Winkelhoff AJ van, Bosch-Tijhof CJ, Winkel EG, Reijden WA van der. Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *J Periodontol*. 2001;72:666-71

Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol*. 1996;67(10 Suppl):1050-4.